



TITLE:

前立腺癌における腫瘍マーカーの
臨床的検討 — Prostatic acid
phosphatase , Prostatic antigen, γ -
Seminoprotein の同時測定による
検討 -

AUTHOR(S):

塚本, 泰司; 熊本, 悦明; 山崎, 清仁; 梅原, 次男; 宮尾,
則臣; 大村, 清隆; 岩沢, 晶彦

CITATION:

塚本, 泰司 ...[et al]. 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討 — Prostatic acid
phosphatase , Prostatic antigen, γ -Seminoprotein の同時測定による検討 -. 泌尿器科紀要
1988, 34(6): 987-995

ISSUE DATE:

1988-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119611>

RIGHT:

前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討

—Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen,
 γ -Seminoprotein の同時測定による検討—

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

塚本 泰司, 熊本 悦明, 山崎 清仁, 梅原 次男

宮尾 則臣, 大村 清隆, 岩沢 晶彦

CLINICAL STUDY OF TUMOR MARKER IN PROSTATIC CARCINOMA

—AN INVESTIGATION IN THE SIMULTANEOUS MEASUREMENT
OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE (PAP), PROSTATIC
ANTIGEN (PA) AND GAMMA-SEMINOPROTEIN (γ -Sm)—

Taiji TSUKAMOTO, Yoshiaki KUMAMOTO, Kiyohito YAMAZAKI,
Tsugio UMEHARA, Noriomi MIYAO, Kiyotaka OHMURA and Masahiko IWAZAWA

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Measurements of prostatic acid phosphatase (PAP), prostatic antigen (PA) and gamma-seminoprotein (γ -Sm) have been found to be clinically useful in the diagnosis of prostatic carcinoma, but, the usefulness of simultaneous measurement has not yet been elucidated. We determined the clinical significance of simultaneous measurement of these markers, especially, the additional measurement of PA or γ -Sm to PAP in prostatic carcinoma.

Each measurement of PAP, PA and γ -Sm yielded a very low "false" positive rate (0-6.5%) in patients with non-prostatic urogenital disease or benign prostatic hypertrophy (BPH), which was consistent with the results reported so far by other researchers. Eighteen patients with newly diagnosed prostatic carcinoma of a low stage showed a positive rate of PAP in 16.7%, PA in 33.3% and γ -Sm in 38.9%. Forty patients having a high stage had a positive rate of 67.5% for each of the markers. In patients with BPH, the positive rate was elevated in only 2.6, 5.2 or 3.9% by the additional measurement of PA or γ -Sm to PAP, or that of γ -Sm to PA, respectively. This implied that the additional measurement of other markers to PAP or PA produced only a low elevation of the "false" positive rate. The positive rate in patients with prostatic carcinoma of low stage was increased by the additional measurement of PA or γ -Sm to PAP or that of γ -Sm to PA. This suggests that in patients with low stage carcinoma, assay with these combinations would be clinically useful to monitor the patient's clinical course. In patients with prostatic carcinoma of a high stage, especially stage D, each measurement of PAP, PA and γ -Sm showed a positive rate exceeding 70%. Since the patients with positive PAP, PA and γ -Sm of a high stage overlapped each other, the additional measurement of PA or γ -Sm to PAP, or γ -Sm to PA gave only a lower elevation of the positive rate, compared with that of a low stage.

When PAP, PA and γ -Sm were simultaneously measured, only a very small number of patients who did not have prostatic carcinoma showed a simultaneously positive rate of multiple markers. This suggested that the patients with positive multiple markers may strongly be suspected of having prostatic carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 34: 987~995, 1988)

Key words: Prostatic carcinoma, Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen, Gamma-Seminoprotein

はじめに

前立腺癌におけるいわゆる腫瘍マーカーの臨床的意義に関しては、これまでも prostatic acid phosphatase (PAP) を中心に検討されてきており、さらに最近では prostatic antigen (PA), γ -seminoprotein (γ -SM) などその詳細が報告されている。前立腺癌におけるこれらの腫瘍マーカーはいずれも前立腺癌のみに特異的ではないが、前立腺癌、前立腺肥大症における陽性率、免疫化学的な検討結果よりそれぞれに異なる特徴を有しているとされている。したがって臨床的には複数のマーカーを測定し、診断、治療の monitor に用いることが多い。

そこで、著者は前立腺癌においてこれまでルーチンに行われてきた PAP の測定に、PA, γ -SM などの新しいマーカーの測定を追加することがどのような臨床的意義を有するかという点について検討したので、その結果を報告する。

対象と方法

病理組織学的に確認された未治療前立腺癌 58 例 (stage A 7 例, B 11 例, C: 6 例, D: 34 例), 未治療前立腺肥大症 77 例, 男子非前立腺尿路性器疾患 57 例を対象とした。なお、前立腺肥大症の症例は経尿道の切除を行い病理組織学的にも確認し、尿路性器疾患の症例は臨床的に前立腺疾患を認めないことを確認した。治療前に複数回注血した検体を血清分離後 -20°C に保存しその後 PAP, PA, γ -Sm の測定に供した。これらの測定は同一検体を用いて行った。PAP, PA はそれぞれ PAP 測定用 kit (NEN 社), PA 測定用 kit (栄研イムノケミカル研究所) を用い radio-immunoassay (RIA) により, γ -Sm は γ -Sm 測定用 kit (中外製薬) を用い enzyme immunoassay により既報の方法で測定した¹⁻³⁾。

結 果

1. 非前立腺尿路性器疾患、前立腺肥大症における PAP, PA, γ -Sm の陽性率

前立腺癌におけるこれら有用性を検討する基礎資料とする非前立腺尿路性器疾患、前立腺肥大症における 3 つのマーカーの陽性率を検討した。

(1)-A 非前立腺尿路性器疾患における陽性率: 57 例における測定結果を Fig. 1 に示した。これまでの報告に従い正常値の上限を PAP では 3.0 ng/ml , PA では 3.0 ng/ml , γ -Sm では 4.0 ng/ml と設定した^{1, 4-6)}。これらの基準のもとで、それぞれの正常値の上

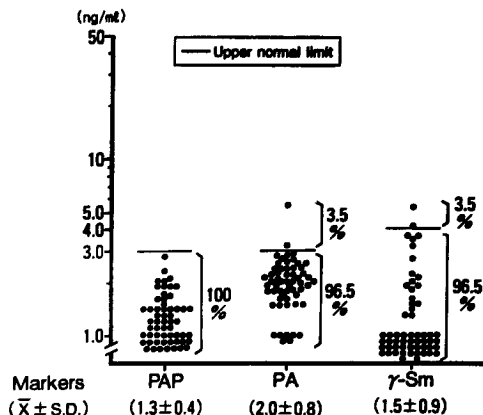


Fig. 1 PAP, PA and γ -Sm levels in 57 male patients with non-prostatic urogenital disease.

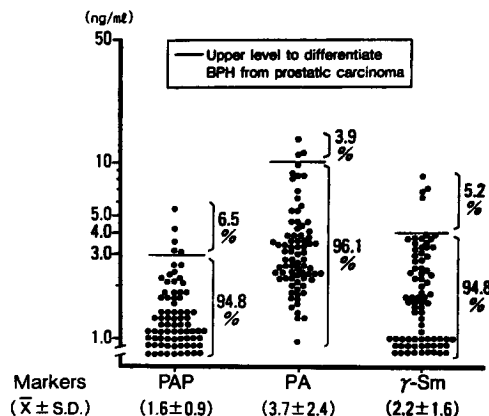


Fig. 2. PAP, PA and γ -Sm levels in 77 patients with pathologically proved BPH.

限を上まわる症例の割合 (陽性率) を検討すると、PAP では陽性例は認められず全例陰性であった。PA および γ -Sm においてもそれぞれの陽性例は 2 例 (3.5%) のみであった。これらの割合はこれまでの報告と同様の結果であった^{1, 4-6)}。なお、PAP, PA, γ -Sm のいずれもが陽性となった例はなく、また PA, γ -Sm のそれぞれが陽性となった 2 例のうち、PA, γ -Sm の両方のマーカーが陽性となったのは 1 例 (1.8%) のみであった。PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を追加することで上昇する陽性率はそれぞれ 3.5% のみであった。

(1)-B 前立腺肥大症における PAP, PA, γ -Sm の陽性率: 前立腺肥大症におけるそれぞれのマーカーの値の分布を Fig. 2 に示した。前立腺肥大症では前立腺癌との鑑別を考慮にいたした cut-off 値を以下のよ

うに設定した。すなわち, PAP および γ -Sm ではこれまでの報告にあるように cut-off 値をそれぞれ 3.0 ng/ml, 4.0 ng/ml とするのが^{1,6)}, また PA では既報の著者の検討⁵⁾ および他の報告⁴⁾ においても 10.0 ng/ml とするのが適当であるとされているので, 今回はこれらの値を前立腺癌との鑑別のためのそれぞれの cut-off 値として設定した。これらの cut-off 値を基準にして3種のマーカーの陽性例の割合を77例において検討すると, PAP では6.5% (5例), PA では3.9% (3例), γ -Sm では5.2% (4例) であった。前立腺肥大症ではいずれのマーカーの陽性率も10%以下となりこれまでの報告と大差がない結果であった¹⁻⁴⁾。したがって前立腺癌を考慮した場合のいわゆる“偽陽性”の割合としても, これらは高くはないと考えられた。

2. 前立腺癌における PAP, PA, γ -Sm の陽性率

3種のマーカーの前立腺癌における値を low stage 群 (stage A, B), high stage 群 (stage C, D) としてそれぞれ Fig. 3, 4 に示した。low stage 群での PAP の陽性率は16.7%, PA では33.3%, γ -Sm では38.9%であった。これらの陽性率を前立腺肥大症でのそれと比較すると PAP 以外では明らかに高かった (PAP: $0.2 < p < 0.1$, PA: $p < 0.01$, γ -Sm: $p < 0.005$)。なお, stage A における PAP, PA, γ -Sm の陽性率はそれぞれ14.2%, 14.2%, 14.2%, stage B では18.8%, 45.5%, 54.5%であり stage B では

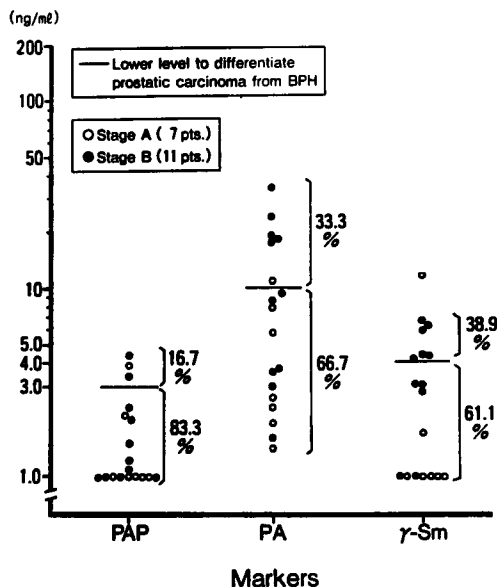


Fig. 3. PAP, PA and γ -Sm levels in patients with stage A and B newly diagnosed prostatic carcinoma.

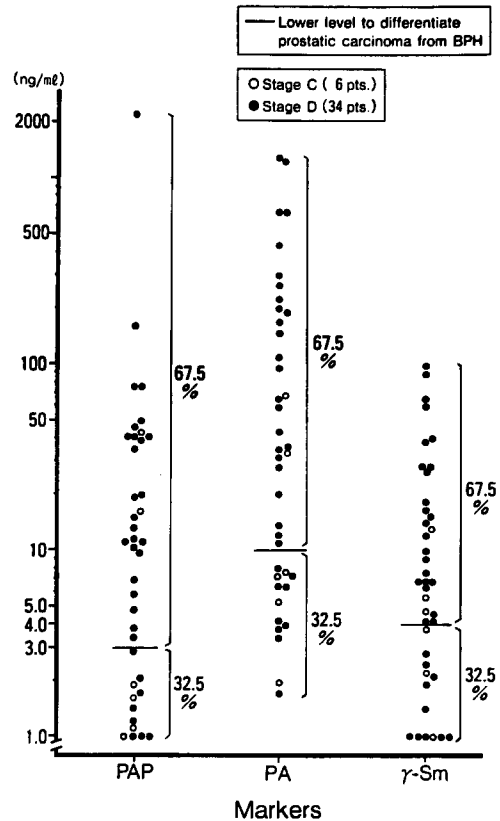


Fig. 4. PAP, PA and γ -Sm levels in patients with stage C and D newly diagnosed prostatic carcinoma.

PA, γ -Sm の陽性率が高い傾向にあった。一方, high stage 群における PAP, PA, γ -Sm の陽性率ではいずれも同様であり, それぞれ67.5%であった。これらの陽性率は low stage 群でのそれと比較すると明らかに高い結果であった (PAP: $p < 0.001$, PA: $p < 0.05$, γ -Sm $p < 0.05$)。Stage 別の陽性率では stage C では PAP: 33.3%, PA: 33.3%, γ -Sm: 50.0%, stage D では PAP: 76.5%, PA: 73.5%, 71.6%であった。

3. 前立腺肥大症および前立腺癌における PAP, PA, γ -Sm の組み合わせによる陽性率の検討

既述したように, 前立腺癌において PAP の測定に PA あるいは γ -Sm の測定を追加した場合, また PA の測定に γ -Sm の測定を追加した場合の陽性率の向上の程度を検討するためには, 前立腺肥大症におけるこれらの陽性率の増加の程度が問題となる。したがって, まず前立腺肥大症における検討を行った (Fig. 5)。

(1) 前立腺肥大症

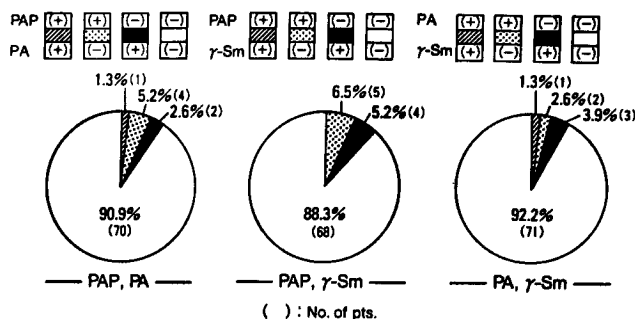


Fig. 5. Comparison of positive rate with the additional measurement of PA or γ-Sm to PAP, or γ-Sm to PA in 77 patients having BPH.

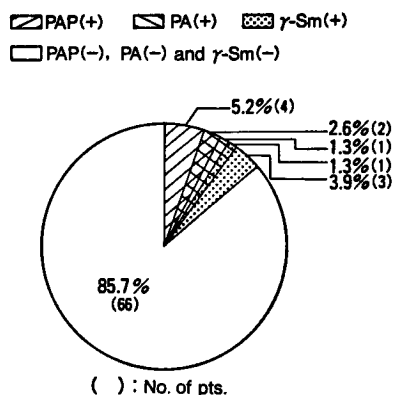


Fig. 6. Positive rate in the simultaneous measurement of three markers in 77 patients with BPH.

前立腺肥大症では陽性あるいは陰性に関し PAP と PA の結果が一致していた (PAP, PA ともに陽性あるいは PAP, PA ともに陰性) 割合は 92.2% (77 例中 71 例) であり, 不一致例の割合は 7.8% (77 例中 6 例) であった. PAP の測定に PA の測定を加えることで上昇する陽性率は 2.6% のみであった. PAP と γ-Sm の検討は, 両者の結果の一致例の割合は 88.3% (77 例中 68 例), 不一致例の割合は 11.7% (77 例中 9 例) であり, PAP と PA との組合せと比較すると不一致例の割合がやや増加していた. PAP の測定に γ-Sm の測定を追加することで上昇する陽性率は 5.2% (77 例中 4 例) であった. なお PA に γ-Sm の測定を追加した場合の検討では, これらの測定結果が一致していた例の割合は 93.5% (77 例中 72 例), 不一致例の割合は 6.5% (77 例中 5 例) であった. PA に γ-Sm の測定を追加することで上昇する陽性率は 3.9% であった.

以上のように, 3 種のマーカーのうちの 2 種の組み

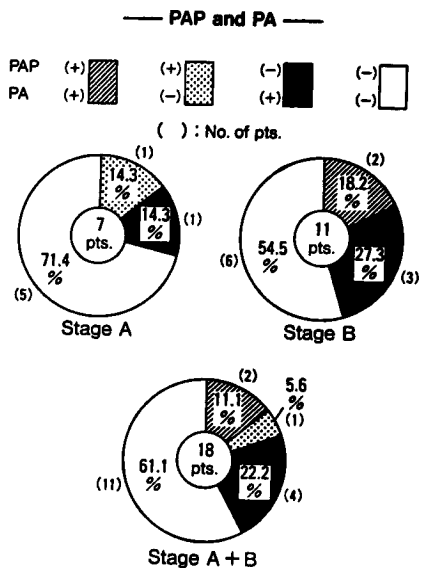


Fig. 7. Positive rate with the additional measurement of PA to PAP in patients with stage A prostatic carcinoma.

合せにおいては, いずれの場合も陽性率の上昇の程度は 2.5~3.2% 以下であり, いわゆる“偽陽性”の割合の著明な上昇はなかった. さて, これらの 3 種のマーカーを同時に考慮した場合の陽性率はどうか. Fig. 6 にその結果を示した. 3 種のマーカーがすべて陽性となる例はなく, いずれか 2 種が陽性となる場合が 2.6% (77 例中 2 例), いずれか 1 種のみが陽性となる場合が 10.4% (77 例中 8 例) で, 全体の 85.7% (77 例中 66 例) ではすべてのマーカーが陰性となっていた.

(2) 前立腺癌

前立腺肥大症における同様の検討を前立腺癌においても行った. 前立腺癌の low stage 群 (stage A

+B)においては PAP と PA の測定結果が一致する例の割合は 72.2% (18例中13例), 不一致例の割合は 27.8% (18例中5例)であった (Fig. 7). PAP に PA の測定を追加することで上昇する陽性率は22.2% (18例中4例)で前立腺肥大症の場合よりその割合が明らかに高かった ($p<0.05$). したがって, PA の測定を追加することでいずれかのマーカーが陽性となる割合は38.9%に達した. このうち, stage A では PA の測定を追加することにより14.3%の, また stage B では27.3%の陽性率の上昇が認められた. PAP と γ -Sm とでは (Fig. 8), 両者の結果は77.8% (18例中14例)の症例で一致したが, 22.2% (18例中4例)では一致していなかった. PAP に γ -Sm の測定を追加することで得られる陽性率の上昇程度は22.2% (18例中4例)であった. この割合は前立腺肥大症でのそれよりも明らかに高かった ($p<0.05$). PAP に γ -Sm の測定を追加することで, いずれかのマーカーが陽性となる割合は 38.9%となった. stage 別では, stage A においては γ -Sm の測定を追加しても陽性率の上昇はなかったが, stage B では 36.4%の上昇を認めた.

一方, PA に γ -Sm の測定を追加した場合に得られる結果では (Fig. 9), 両者の一致する割合は88.9% (18例中16例)であり, 不一致例の割合は 11.1% (18例中2例)と, 後者の割合は2種のマーカーの組み合わせの中では最も低かった. この場合の陽性率の上昇は

stage A で14.3%, Bで9.1%, 全体では 11.1%であり, 前立腺肥大症での陽性率の上昇の程度と明らかな差はなかった. しかし, stage A+B においていずれかのマーカーが陽性となる割合は44.5%と PAP と PA あるいは PAP と γ -Sm の場合より高かった.

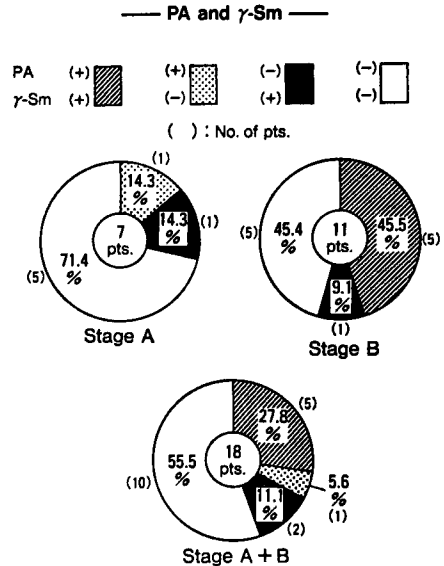


Fig. 9. Positive rate with the additional measurement of γ -Sm to PA in patients with stage A and B prostatic carcinoma.

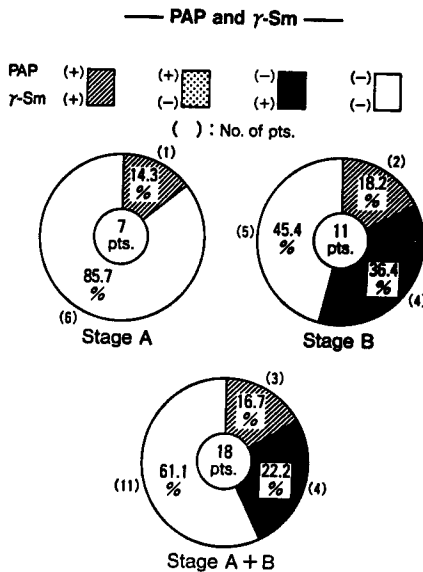


Fig. 8. Positive rate with the additional measurement of γ -Sm to PAP in patients with stage A and B prostatic carcinoma.

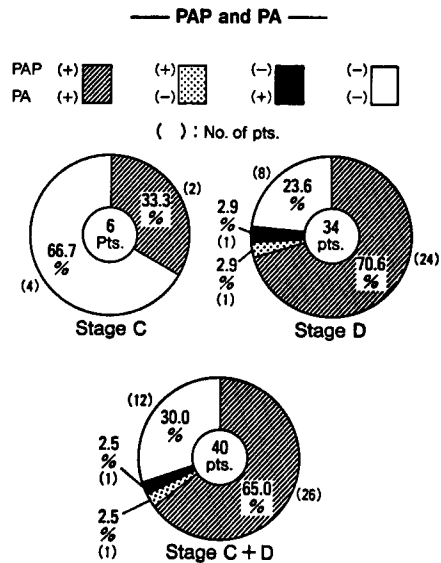


Fig. 10. Positive rate with the additional measurement of PAP to PA in patients with stage C and D prostatic carcinoma.

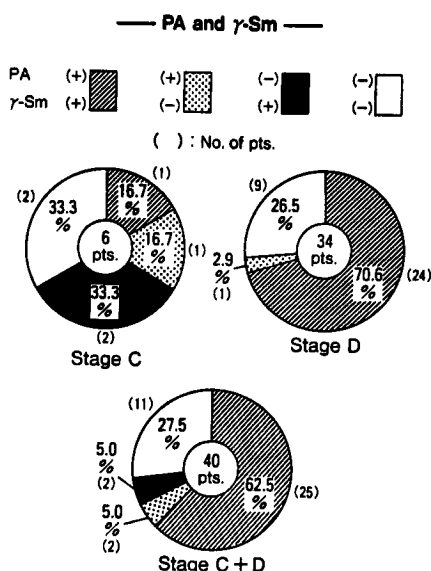


Fig. 11. Positive rate with the additional measurement of γ -Sm to PAP in patients with stage C and D prostatic carcinoma.

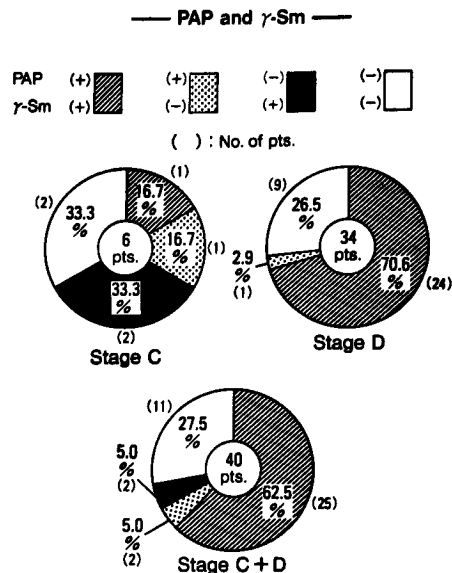


Fig. 12. Positive rate with the additional measurement of γ -Sm to PA in patients with stage C and D prostatic carcinoma.

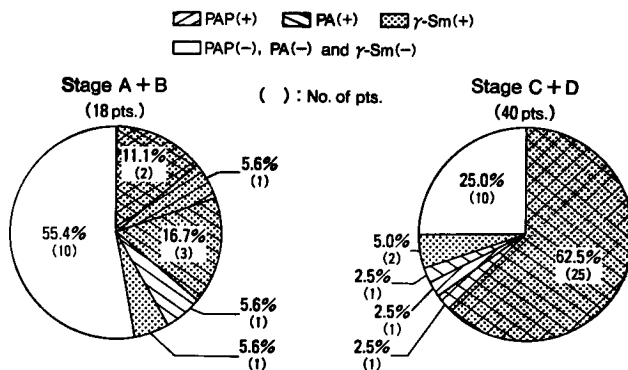


Fig. 13. Positive rate in the simultaneous measurement of three markers in patients with prostatic carcinoma.

High stage 群 (stage C+D) では、PAP に γ -Sm の測定を追加しても stage C では両者の結果がすべての症例で一致し (100%)、また stage D においても両者の結果が一致する割合は 94.2% と高かった (Fig. 10)。したがって stage C での陽性率の上昇は認められず、stage D のそれも 2.9%、high stage 全体としても 2.5% の陽性率の上昇を認めたのみであった。PAP に γ -Sm の測定を追加した場合には (Fig. 11)、stage C での両者の結果の一致率、不一致率はそれぞれ 50.0% であったが、stage D では一致率が 97.1% と高く、したがって high stage 全体での一致率は 90.0% に達した。PAP に γ -Sm の測定を

追加することで上昇する陽性率は stage C では 33.3% と高かったが、stage D ではこのような症例は認められなかった。全体としての陽性率の上昇は 5.0% に留った。PA に γ -Sm の測定を追加した場合も PAP, γ -Sm の場合の結果と全く同様であった (Fig. 12)。前立腺癌において 3 種のマーカーを同時に考慮した場合 (Fig. 13)、これらがすべて陽性となる割合は low stage 群では 11.1% (18 例中 2 例) で、これは前立腺肥大症におけるそれよりも明らかに高い割合であった ($p < 0.05$)。またいずれか 2 種が陽性となる割合は 22.3% (18 例中 4 例)、いずれか 1 種が陽性となる割合が 11.2% (18 例中 2 例) であった。したがって

low stage の前立腺癌においては44.6%の症例で3種のマーカーのいずれかが陽性となった。一方, high stage 群においては3種のマーカーがすべて陽性となる割合は62.5% (40例中25例) となり, これは前立腺肥大症, 前立腺癌の low stage 群のそれよりも明らかに高かった (それぞれ $p<0.001$, $p<0.005$)。また, いずれか2種が陽性となる割合は2.5% (40例中1例), いずれか1種が陽性となる割合は10.0% (40例中4例) であり, したがって3種のマーカーのうちいずれかが陽性となる割合は75.0%であった。

考 察

悪性腫瘍に対して複数の腫瘍マーカーを測定することは, 前立腺癌のみならず日常臨床に広く行われているところである。しかし, 測定した複数のマーカーの相互関係はそれほど詳細に検討されてはいない。一般に, このような複数のマーカーを測定するいわゆる combination assay の意義は悪性腫瘍における 1) screening, 2) 診断, 3) 治療経過の monitoring などにおける有用性にあると考えられる⁷⁾。この際のマーカーに必要とされる条件は, 理想的にはそれぞれが悪性腫瘍に特異的でありかつ互に独立した性格を有することである。しかし, 前立腺癌のみならず他の悪性腫瘍に対するマーカーすべてがこれらの条件を満たしてはいない。このような状況下では, 現在のマーカーの特徴を十分に認識したうえで複数のマーカーを利用することが必要である。

PAP, PA, γ -Sm の生化学的な性状に関しては, PAP は PA あるいは γ -Sm とは異なるが PA と γ -Sm とは比較的類似していることが報告されている^{8,9)}。一方, 免疫学的には PAP は PA あるいは γ -Sm と異なる抗原性を有するとされているが, PA と γ -Sm とには共通した抗原が存在するとされている^{10,11)}。しかし, 測定法の違いなどもあり前立腺肥大症, 前立腺癌などにおける陰性率などの臨床的な側面からは PA と γ -Sm との差が示されている⁶⁾。

前立腺癌においては, これまで RIA による PAP の測定が臨床的意義を有することが確認され, その後 PA, γ -Sm などマーカーとしての有用性が認められるに到っている。しかし, PAP, PA, γ -Sm のいずれもが前立腺癌に特異的ではなく, したがってこれらの臨床的有用性とともその限界も存在することが明らかにされている。これらの限界のうち臨床的に最も問題となるのは, stage A あるいはBの早期前立腺癌における陽性率が必ずしも高くはなく, cut-off 値によっては前立腺肥大症との陽性率の差が著明ではない

点である。

今回は, PAP, PA, γ -Sm の同時測定を行い, これまでルーチンに行われてきた PAP の測定に PA のあるいは γ -Sm の測定を追加することにより, 前立腺肥大症における陽性率を上昇させることなく前立腺癌, 特に早期癌での陽性率を上昇させることが可能かという点, およびこれらの複数のマーカーの同時測定が前立腺癌の診断上どのような意義を持つのかという2点について検討した。

これまでの報告が示すように, 非前立腺尿路器疾患, 前立腺肥大症, 前立腺癌におけるこれらのマーカーの陽性率はそれぞれの疾患の cut-off 値をどこに設定するかによって異なってくる。今回の検討ではこれまでの著者の検討⁵⁾あるいは他の報告^{1,4,6)}に従い, 非前立腺尿路器疾患においてはその cut-off 値を PAP: 3.0 ng/ml, PA: 3.0 ng/ml, γ -Sm: 4.0 ng/ml として設定した。このような cut-off 値においては, それぞれのマーカーの陽性率は 0~3.5%ときわめて低値であり, 臨床上当に問題とならないと考えられた。

一方, 前立腺肥大症においては前立腺癌との cut-off 値を PAP: 3.0 ng/ml, PA: 10.0 ng/ml, γ -Sm: 4.0 ng/ml に設定した。これらの cut-off 値では, 前立腺肥大症におけるそれぞれの陽性率は 6.5%, 3.9%, 5.2%となり, これらは前立腺癌での陽性率を問題にした場合のいわゆる“偽陽性率”としても臨床的に許容し得る範囲であると考えられた。今回の検討では前立腺癌の診断を主に考慮したため, 特に PA では cut-off 値を 10.0 ng/ml とした。既報の著者の検討においてもこの cut-off 値では前立腺肥大症の陽性率は5.7%であり⁵⁾, 今回の3.9%ときわめて近似した割合となっていた。したがって, 前立腺癌との鑑別を考慮した場合には PA の cut-off 値をこの値に設定することが妥当であることを示していると思われた。

さて, 前立腺肥大症においては, PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を加えることで上昇する陽性率はそれぞれ2.6~5.2%と低く, また PA に γ -Sm に測定を加えてもその上昇率は3.9%にとどまった。Kuriyama ら¹²⁾の報告では PAP に PA の測定を加えても上昇する陽性率は3%であり, また江藤ら⁶⁾の報告では PAP に γ -Sm の測定を追加することで上昇する陽性率は8.2%と, いずれも著明な上昇はないことが示されている。今回の検討も同様の結果であった。このことは, 前立腺肥大症では複数のマーカーを測定しても必ずしもいわゆる偽陽性率の上昇を直接結びつかないことを示していると考えられた。

Table 1. Positive rate of markers assayed alone or in combination.

		Non-prostatic urogenital disease (57 pts.)	BPH (77 pts.)	Prostatic carcinoma	
				Stage A+B (18 pts.)	Stage C+D (40 pts.)
Single Assay	PAP(+)	0	6.5% (5)	16.7% (3)	67.5% (28)
	PA (+)	3.5% (2)	3.9% (3)	33.3% (6)	67.5% (28)
	-Sm(+)	3.5% (2)	5.2% (4)	38.9% (7)	67.5% (28)
Combina- tion	PAP(+) and PA(+)	0	1.3% (1)	11.1% (2)	65.0% (26)
	PAP(+) and -Sm(+)	0	0	16.7% (3)	62.5% (25)
	PA(+) and -Sm(+)	1.8% (1)	1.3% (1)	27.8% (5)	62.5% (25)
Assay	PAP(+), PA(+) and -SM(+)	0	0	11.2% (2)	62.5% (25)

(): No. of pts.

一方、前立腺癌においては stage A, B の早期癌の場合には、PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を追加することにより 22.2% の陽性率の上昇が得られた。Kuriyama ら¹²⁾も PAP に PA を追加することで得られる陽性率の上昇は stage A では 25%, stage B では 17% と報告している。したがって、この場合早期前立腺癌における陽性率の上昇は 18.8% となり、今回の検討結果と類似していた。また江藤ら⁹⁾は PPA と γ -Sm と検討で、後者の測定を追加することで得られる陽性率の上昇は stage A: 16.7%, stage B: 18.5% と報告し、したがって早期癌でのそれは 17.9% とこの場合も今回の結果と近似した陽性率の上昇を示している。

このように、PAP に PA あるいは γ Sm の測定を追加することは、前立腺肥大症での“偽陽性”率を上昇することなく、前立腺癌での陽性症例の割合を増加させ、したがってこれらのマーカーを治療の monitoring に利用するうえで有用であることを示唆していると考えられた。一方、今回の検討では PA に γ -Sm の測定を追加した場合に得られる陽性率の上昇は、既述の組合せと比較するとやや低い結果であった。このことは、PA 自体の陽性率が PAP のそれより高かったことと、PA と γ -Sm とが免疫学的に共通する抗原を有していることに起因しているのかも知れない。後者の点についてはさらに症例を重ね検討する必要があると思われる。しかし、PA あるいは γ -Sm のいずれかが陽性になる割合は 2 種のマーカーの組み合わせのなかでは最も高く、上述の有用性は同様に認められた。stage C, D の進行癌では、PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を追加して得られる陽

性率の上昇は、stage C における γ -Sm の追加測定を除けば全体としては 5% 以下であった。このことは、これらの進行癌、特に stage D においては PAP, PA, γ -Sm の陽性例はそれぞれ単独の測定でも 70% 以上となっており、各マーカーにおける陽性例が重なりあっていることを示している。このような stage における陽性率を上昇させるためには、PAP, PA, γ -Sm などとかなり性格を異にしたマーカーの開発が必要と思われる。

さて、PAP, PA, γ -Sm の複数マーカーを測定することは前立腺癌の診断上どのような意味を持つであろうか。Table 1 に PAP, PA, γ -Sm のそれぞれ単独測定の場合の陽性率、それぞれ 2 種のマーカーの測定およびすべてのマーカーの測定においてそれぞれのマーカーが同時に陽性となる割合を示した。それぞれの単独測定においても PAP 以外の PA, γ -Sm の前立腺癌における陽性率は前立腺肥大症におけるそれより明らかに高かったが、この場合には非前立腺尿路器疾患、前立腺肥大症で 10% 以下ではあるが“偽性陽”の存在が認められる。しかし、複数のマーカーの測定では、複数のマーカーが同時に陽性となる確率は前立腺癌以外ではきわめて低く、特に 3 種のマーカーが同時に陽性となることは前立腺癌以外では皆無であった。これらの結果は、複数のマーカーが同時に陽性となった場合には、前立腺癌の存在を強く示唆する所見となり得ることを示している。したがって、これらの複数のマーカーの同時測定が前立腺癌の検出において臨床的に有用な方法の 1 つとなる可能性がうかがえた。

結 語

前立腺癌においてこれまでルーチンに行われてきた PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を追加することの臨床的意義を検討した。

1) PAP, PA, γ -Sm のそれぞれの単独測定による非前立腺尿路器疾患, 前立腺肥大症における陽性率は 0~6.5% でこれまでの報告と大差がなかった。low stage の前立腺癌 (18 例) における陽性率は PAP : 16.7%, PA : 33.3%, γ -Sm : 38.9% であった。high stage (40 例) ではそれぞれ 67.5% の陽性率であった。

2) 前立腺肥大症では, PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を追加することで上昇する陽性率はそれぞれ 2.6%, 5.2%, また PA に γ -Sm の測定を追加することで上昇する陽性率は 3.9% であった。この結果からは, PAP に他のマーカーの測定を追加してもいわゆる偽陽性率の上昇の割合は低いと考えられた。

3) 前立腺癌の low stage 群では PAP に PA あるいは γ -Sm の測定を, または PA に γ -Sm の測定を追加することで陽性率の上昇が得られ, この群ではこれらの測定が前立腺癌の臨床経過の monitor 上 有用な方法の 1 つとなることが示唆された。

4) High stage, とくに stage D ではそれぞれ単独の測定によっても 70% 以上の陽性率が得られた。したがって, これら 3 つの陽性例がかなり重なり合っているために追加測定によって得られる陽性率の上昇は low stage と比較すると低かった。

5) PAP, PA, γ -Sm の同時測定においては, 複数のマーカーが陽性となる割合は前立腺癌以外ではきわめて低かった。この結果からは複数のマーカーが同時に陽性となることが前立腺癌の存在を強く疑う所見となると思われた。

本論文の要旨の 1 部は第 73 回日本泌尿器科学会総会, シンポジウム「腫瘍マーカーの有効性と限界」, 東京, 1985 年において報告した。

なお, 検体の採取に御協力戴いた札幌通信病院, 三樹会病院, 旭川日赤病院, 北見日赤病院, 砂川市立病院, 室蘭市立病院, 苫小牧王子病院, 小樽北星病院の各泌尿器科の諸先生, および一部の検体の測定に御協力戴いた栄研イムノケミカル研究所, 中外製薬中央研究所に深謝する。

文 献

1) 森田 修, 国方聖司, 滝沢文晴, 宮腰静代, 前川

清, 谷口寿子: RIA による前立腺性酸フォスファターゼ測定の基礎的, 臨床的検討. ホルモンと臨床 30: 1019-1024, 1982

- 2) 小川祐司, 森川 淳, 大沢劉三郎, 町田豊平, 三木 誠, 柳沢宗利: 前立腺特異抗原 (Prostate specific antigen) の精製とその測定法の開発. Radioisotopes 29: 11-16, 1980
- 3) 蒲池信一, 吉村忠司, 吉村典子, 熊木健治, 若林清重, 小菅 忍, 佐川公矯, 横山三男, 津田亮一, 原 三郎: 酵素免疫測定法による血中 γ -Seminoprotein 濃度測定法の検討. II. 測定法の精度について. 臨床検査 29: 87-90, 1985
- 4) 三木 誠, 町田豊平, 柳沢宗利, 吉田正林, 山崎春城, 近藤直弥, 東 陽一郎, 高橋知宏, 倉内洋文: RIA による前立腺特異抗原 (PA) 測定の臨床評価. 日泌尿会誌 75: 1982-1988, 1984
- 5) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 梅原次男, 大村清隆, 宮尾則臣: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostate specific antigen (PA) の臨床的意義. 日泌尿会誌 78: 844-852, 1987
- 6) 江藤耕作, 河合 忠, 大倉久直, 大森弘之, 斉藤泰, 島崎 淳, 園田孝夫, 土田正義, 新島端夫, 西浦常雄, 原 三郎, 町田豊平, 松本恵一, 山中英寿, 米瀬泰行: ガンマーセミプロテイン [γ -Seminoprotein (γ -Sm)] 血清中濃度測定の前立腺癌診断への応用. 日泌尿会誌 76: 1836-1842, 1985
- 7) 新津洋一郎, 幸田久平: 痔瘻マーカーの陽性率と小痔瘻検出能 Combination assay の有用性. 日本臨床 44: 1843-1847, 1986
- 8) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy CP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 17, 159-163, 1979
- 9) 原 三郎: 6. 精漿蛋白質の検査, A. γ -Seminoprotein (γ -Sm) とは何か—その免疫化学的性状. 臨床病理 68 (特集): 50-56, 1986
- 10) Papsidero LD, Wanf MC, Valenzuela LA, Murphy CP and Chu TM: A prostate specific antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 40: 2428-2432, 1980
- 11) 蒲池信一, 熊木健一治, 栗山 学, 原 三郎: 腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Sm と PA の比較検討, 第 43 回日本癌学会総会記事, p. 417, 1984
- 12) Kuriyama M, Wang MC, Lee CL, Killian CS, Papsidero LD, Inaji H, Loo RM, Lin MF, Nishiura T, Slack T, Murphy GP and Chu TM: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigen. JNC 68. 99-105, 1982
(1987 年 4 月 23 日受付)